

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **08268887 A**(43) Date of publication of application: **15.10.96**

(51) Int. Cl.

**A61K 31/34****A23C 15/12****A23L 1/30**(21) Application number: **07070205**(22) Date of filing: **28.03.95**(30) Priority: **01.02.95 JP 07 15276**(71) Applicant: **SUNTORY LTD**

(72) Inventor: **AKIMOTO KENGO**  
**MORIMOTO SHIRO**  
**MATSUMURA YASUO**  
**YOSHIZUMI HAJIME**  
**MURAKAMI TETSUO**

**(54) PREVENTING OR IMPROVING AGENT FOR  
 HYPERTENSION OR MEDICAL SYMPTOM  
 CAUSED THEREBY**

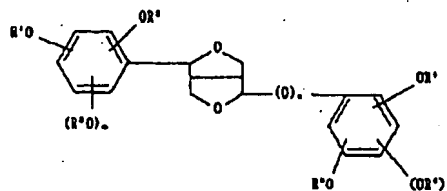
potentiation of its preventing or improving effect.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

(57) Abstract:

**PURPOSE:** To obtain the subject new agent containing adioxabicyclooctane derivative having a specific structure as an active ingredient, capable of significantly suppressing the elevation of a blood pressure, and having less adverse effects and a high stability.

**CONSTITUTION:** This suppressing or improving agent for hypertension or medical symptoms caused thereby contains a dioxabicyclo [3. 3. 0] octane derivative of the formula ( $R^1$  to  $R^6$  are each H, a 1-3C alkyl, etc.; (n), (m), (l) are each 0, 1) [e.g., sesamin, (2,6-bis-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo [3. 3. 0] octane), etc.] as an active ingredient. The compound of the formula is obtained, e.g., by purifying and isolating sesame oil extract material obtained by extracting a sesame oil with an organic solvent such as acetone, with a conventional method such as a column chromatography. Also, it is preferable to administer the compound of the formula with tocopherols for the



BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-268887

(43) 公開日 平成8年(1996)10月15日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/34	ABU		A 6 1 K 31/34	ABU
A 2 3 C 15/12			A 2 3 C 15/12	
A 2 3 L 1/30			A 2 3 L 1/30	Z B

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 11 頁)

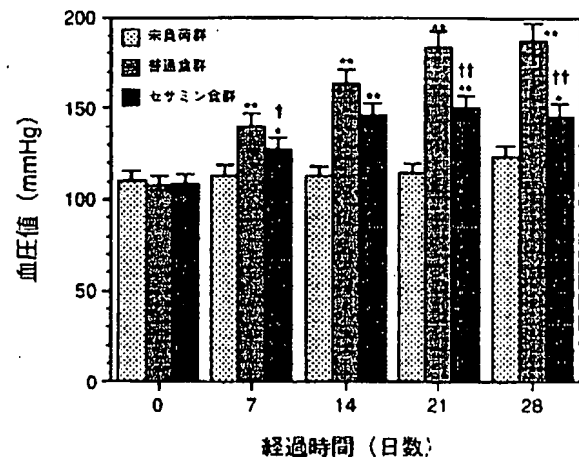
(21) 出願番号	特願平7-70205	(71) 出願人	000001904 サントリー株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号
(22) 出願日	平成7年(1995)3月28日	(72) 発明者	秋元 健吾 大阪府三島郡島本町山崎1-9-5-1008
(31) 優先権主張番号	特願平7-15276	(72) 発明者	森本 史郎 大阪府大阪市城東区中浜3-26-19
(32) 優先日	平7(1995)2月1日	(72) 発明者	松村 靖夫 奈良県北葛城郡新庄町北道穂66
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	吉栖 肇 奈良県奈良市中山町西2-950-68
		(72) 発明者	村上 哲男 奈良県奈良市千代ヶ丘2-3-34
		(74) 代理人	弁理士 石田 敬 (外3名)

(54) 【発明の名称】 高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善剤

## (57) 【要約】

【目的】 新規で安全な高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防及び改善剤、並びに高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防及び改善性食品の提供。

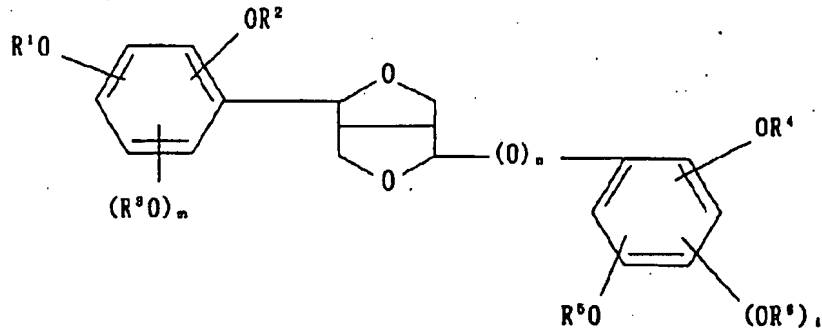
【構成】 ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を有効成分として含んで成る高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善剤、並びに高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善性食品。



未負荷群に対して \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$   
 普通食群に対して †  $P < 0.05$ , ††  $P < 0.01$

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式 (I) :



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～3のアルキル基であり、あるいは $R^1$ と $R^2$ 、及び／又は $R^4$ と $R^5$ は一緒になってメチレン基もしくはエチレン基を表し、そして $n$ 、 $m$ 、及び $l$ は0又は1を表す)で表わされるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善剤。

【請求項2】 前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体がセサミン、セサミノール、エビセサミン、エビセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ※

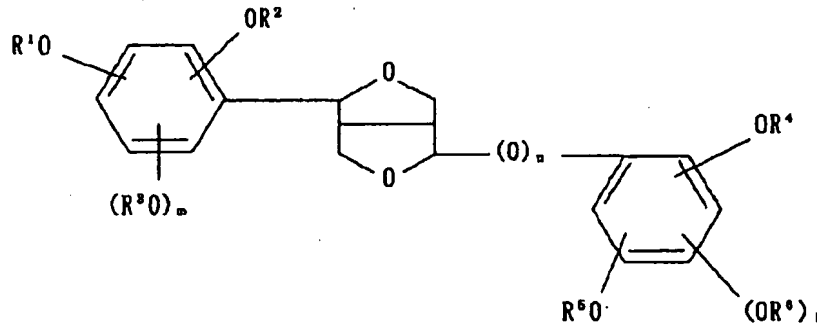
※シー-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、又は2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタンであることを特徴とする請求項1記載の高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善剤。

【請求項3】 前記高血圧症に起因する医学的症状が虚血性障害であることを特徴とする請求項1又は2記載の予防又は改善剤。

【請求項4】 前記虚血性障害が脳卒中であることを特徴とする請求項3記載の予防又は改善剤。

【請求項5】 次の一般式 (I) :

【化2】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～3のアルキル基であり、あるいは $R^1$ と $R^2$ 、及び／又は $R^4$ と $R^5$ は一緒になってメチレン基もしくはエチレン基を表し、そして $n$ 、 $m$ 、及び $l$ は0又は1を表す)で表わされるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体もしくは該誘導体を主成分とする抽出物、又はこれらの両者を添加してなる、高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善作用を有する飲食品。

【請求項6】 前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体がセサミン、セサミノール、エビセサミン、エビセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メ

40 チレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、又は2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタンであることを特徴とする請求項3記載の高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善作用を有する飲食品。

【請求項7】 セサミン、セサミノール、エビセサミン、エビセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メ

チレンジオキシフェニル) - 6 - (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) - 3, 7-ジオキサビシクロ

[3. 3. 0] オクタン、2, 6-ビス- (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、及び2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 6 - (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ) - 3, 7-ジオキサビシクロ

[3. 3. 0] オクタンを實質上含有しない飲食物に、セサミン、セサミノール、エビセサミン、エビセサミノール、セサモリン、2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 6 - (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、2, 6-ビス- (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、もしくは2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 6 - (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、又はこれらの1種もしくは複数種を主成分とする抽出物を、単独で又は混合して添加してなる、高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善作用を有する飲食品。

【請求項8】 請求項5記載の飲食品が、セサミン、セサミノール、エビセサミン、エビセサミノール、セサモリン、2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 6 - (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、2, 6-ビス- (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、及び2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 6 - (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタンの群から選ばれた1種以上の化合物を、1日あたり1mg~10g摂取できるような形態であることを特徴とする高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善作用を有する飲食品。

【請求項9】 前記が高血圧症に起因する医学的症状が虚血性障害であることを特徴とする請求項5乃至8記載の飲食品。

【請求項10】 前記が虚血性障害が脳卒中であることを特徴とする請求項9記載の飲食品。

【請求項11】 高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善作用を有する飲食品の製造方法であって、セサミン、セサミノール、エビセサミン、エビセサミノール、セサモリン、2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 6 - (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、2, 6-ビス- (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、及び2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 6 - (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、又はこれらの1種もしくは複数種を主成分とする抽出物を、単独で又は混合して添加してなる、高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善作用を有する飲食品、及びその製造方法に関するものである。

キシ) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタンを實質上含有しない飲食物に、セサミン、セサミノール、エビセサミン、エビセサミノール、セサモリン、2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 6 - (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、2, 6-ビス- (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、もしくは2- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) - 6 - (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ) - 3, 7-ジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン、又はこれらの1種もしくは複数種を主成分とする抽出物を、単独で又は混合して添加することを特徴とする方法。

【請求項12】 前記が高血圧症に起因する医学的症状が虚血性障害であることを特徴とする請求項11記載の飲食品の製造方法。

【請求項13】 前記が虚血性障害が脳卒中であることを特徴とする請求項12記載の飲食品の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ジオキサビシクロ

[3. 3. 0] オクタン誘導体を有効成分とする高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防剤及び改善剤、並びにジオキサビシクロ [3. 3. 0] オクタン誘導体又は該誘導体を主成分とする抽出物を添加してなる高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善作用を有する飲食品、及びその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 血圧が持続的に高い状態を高血圧症というが、いくつ以上を高血圧とするかについては、学者の間にも多少意見の相違がある。WHOでは疫学的な見地から、次のごとく決めている。すなわち、正常範囲を140/90mmHg以下、160/95mmHg以上を高血圧とする。ただし年齢とか性によって多少の修正が必要であると、臨床的には最大血圧150mmHg、最小血圧90mmHg以上を高血圧とみなす人が多い。若年者ではこの値以下でも高血圧とみなす場合がある。

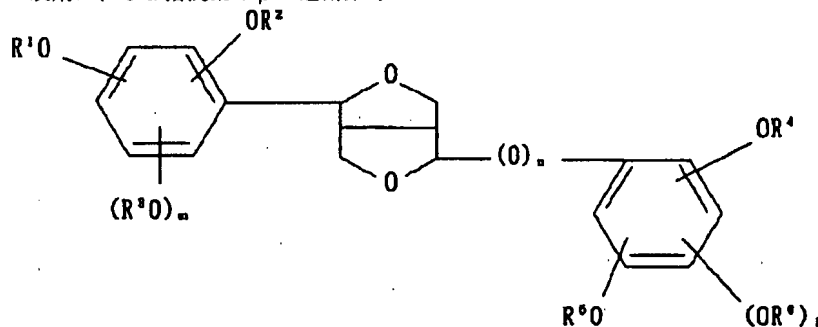
【0003】 高血圧症をきたす病気はいろいろあるが、大別すると原因の明らかな本態性高血圧症と、明らかな原因のある二次性高血圧症とになる。二次性高血圧症をきたす疾患としては糸球体腎炎、腎盂腎炎、腎動脈狭窄などの腎疾患、原発性アルドステロン症、クッシング症候群 (いずれも副腎皮質腫瘍)、褐色細胞腫 (副腎髄質腫瘍) などの内分泌疾患、大動脈縮窄症、ある種の中樞神経系疾患その他が挙げられる。一方、本態性高血圧症は高血圧症のうち最も多く、約80%を占める。原因は現在なお不明で、遺伝因子が関係することは明らかにされているが、遺伝様式の詳細は不明である。

【0004】 本態性高血圧症は、35~40歳頃から発

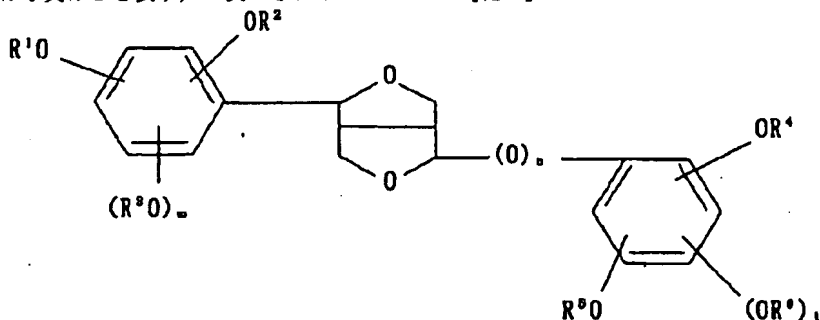
症することが多い。初め血圧は動揺性で、血圧上昇のほかに特別の自・他覚所見を示さない。時日の経過とともに高血圧は持続性となり、左心室肥大、動脈硬化、細動脈硬化が起こり、脳、心臓、腎臓などの虚血性障害をきたす。かくして壮年期又は老年期に脳出血、脳血栓、うっ血性心不全、心筋梗塞、尿毒症などを発生し死亡する。このように高血圧症は、種々の血管に関する疾患、特に心臓、脳における血管障害に悪影響を与える疾患であり、これをいかに予防・治療するかは今日の医学にとって重要な問題である。

【0005】現在では降圧剤の著しい発達により、いかに重症な高血圧症でも血圧を下げることは可能であるが、その反面、副作用の点で解決すべき問題が山積している。高血圧症の治療は長期（生涯）にわたる薬物療法が必要になるので、特に副作用が少なく、しかもよりよく効く薬剤が求められている。また同じ高血圧症であっても、人によって適切な降圧剤が異なるため、種々の異なったタイプの降圧剤が必要である。更にそれほど重症でない高血圧症の場合、副作用のないマイルドな降圧剤が求められている。

【0006】このような観点から、最近、薬用植物エキスを降圧効果を有するものが探索研究されている。このような植物エキス製剤は、Ca拮抗薬やβ-遮断薬等の\*



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、及びR⁶はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～3のアルキル基であり、あるいはR¹とR²、及び／又はR⁴とR⁵は一緒になってメチレン基もしくはエチレン基を表し、そしてn、m、及びlは0又は1を表す)で表わされるジオ



\*降圧剤と異なり、副作用がほとんどないので、特に、セルフメディケーションへの応用において重要な位置を占めるものと考えられる。特に現代の如くストレス社会においては、高血圧症予備軍ともいうべくストレス症状で悩んでいる人も多い。このような人に対しては、安全性が高く、しかも有効性に優れた生薬製剤が必要である。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明は、安定性が高く、副作用が少ない新規な高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防剤及び改善剤、並びに高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善作用を有する飲食品及びその製造方法を提供しようとするものである。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、上記の目的を達成するため種々研究した結果、胡麻種子、胡麻粕又は胡麻油等から抽出又は単離した、あるいは合成により得られたジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体が高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善に有効であることを見出し本発明を完成した。

【0009】従って本発明は、次の一般式(I)：

【化3】

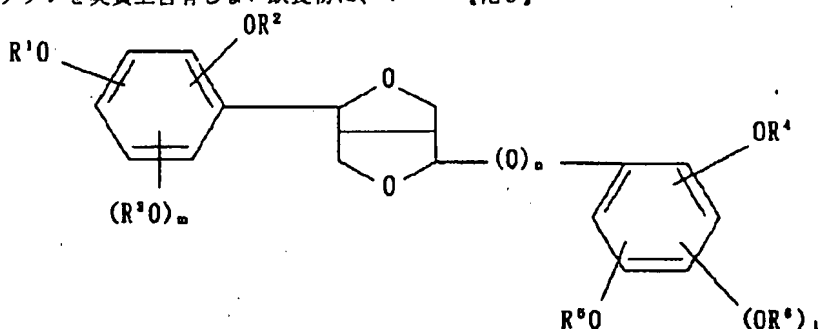
キサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を有効成分として含有してなる高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善剤を提供しようとするものである。

本発明はまた、次の一般式(I)：

【化4】

(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ 、及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1~3のアルキル基であり、あるいは $R^1$ と $R^2$ 、及び/又は $R^4$ と $R^5$ は一緒になってメチレン基もしくはエチレン基を表し、そしてn, m、及びlは0又は1を表す)で表わされるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体、又は該誘導体を主成分とする抽出物を添加してなる、高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善作用を有する飲食品を提供しようとするものである。

【0010】さらにセサミン、セサミノール、エビセサミン、エビセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、及び2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタンを実質上含有しない飲食物に、\*



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ 、及び $R^6$ はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1~3のアルキル基であり、あるいは $R^1$ と $R^2$ 、及び/又は $R^4$ と $R^5$ は一緒になってメチレン基もしくはエチレン基を表し、そしてn, m、及びlは0又は1を表す)で表わされる化合物であり、ここで、炭素数1~3個のアルキル基とは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基等を挙げることができる。

【0013】さらに具体的には、セサミン、セサミノール、エビセサミン、エビセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、又は2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン等の化合物を挙げることができる。これらの化合物は、配糖体の形であってもよく、また光学活性体も本願発明に含まれる。

\*【0011】セサミン、セサミノール、エビセサミン、エビセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、もしくは2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、又はこれらの1種もしくは複数種を主成分とする抽出物を、単独で又は混合して添加することの特徴とする高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善作用を有する飲食品、及びその製造方法を提供しようとするものである。

【0012】

【具体的な説明】本発明の有効成分であるジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体は、次の一般式(I)：

【化5】

【0014】本発明では、前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体(以下「本発明の誘導体」という)を、単独で、又は2種以上を組み合わせ使用することができる。また本発明において本発明の誘導体は高純度精製物に限ったものではなく、前記ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体の1種又は複数種を主成分とする抽出物(以下、「本発明の誘導体を主成分とする抽出物」という)も使用することができる。本発明の誘導体を主成分とする抽出物は、本発明の誘導体を含有する天然物から常法に従って抽出することができる。本発明の誘導体を含有する天然物としては、胡麻油、胡麻粕、胡麻油製造過程の副産物、胡麻種子、五加皮、桐木、白果樹皮、ヒハツ、細辛等を挙げることができる。また本発明の誘導体を主成分とする抽出物の、本発明の誘導体の含有量は0.1重量%以上、好ましくは1.0重量%以上、より好ましくは5.0重量%以上がよく、特にセサミンとエビセサミンの含有量の合計が0.05重量%以上、好ましくは0.5重量%以上、より好ましくは2.0重量%以上が望ましい。

【0015】例えば胡麻油から、本発明の誘導体を主成

分とする抽出物を得るには、胡麻油とは実質的に非混和性であり且つ本発明の誘導体を抽出・溶解することができる種々の有機溶剤（例えばアセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、メタノール、エタノール等）を用いて抽出・濃縮することができる。その一例として、胡麻油と上記溶剤のいずれかとを均一に混合した後、低温において静置し、遠心分離等の常法に従って相分離を行い、溶剤画分から溶剤を蒸発除去することにより得る方法が挙げられ、さらに具体的には、胡麻油を2~10倍、好ましくは6~8倍容量のアセトンに溶かした後、-80℃で一晩放置し、その結果油成分が沈澱となり、濾過により得た濾液からアセトンを留去し、本発明の誘導体を主成分とする抽出物を得る。

【0016】また、胡麻油と熱メタノール又は熱エタノールとを混合した後、室温において静置し、溶剤画分から溶剤を蒸発除去することにより得る方法が挙げられ、さらに具体的には、胡麻油を2~10倍、好ましくは5~7倍容量の熱メタノール（50℃以上）又は熱エタノール（50℃以上）で激しく混合した後、室温で静置、あるいは遠心分離等の常法に従って相分離を行い、溶剤画分から溶剤を留去して、本発明の誘導体を主成分とする抽出物を得る。さらに、超臨界ガス抽出を利用して本発明の誘導体を主成分とする抽出物を得ることもできる。

【0017】用いる胡麻油は精製品であっても、また胡麻油の製造過程で脱色工程前のいずれの粗製品であってもよい。また胡麻種子あるいは胡麻粕（脱脂胡麻種子、残油分8~10%）から、本発明の誘導体を主成分とする抽出物を得るには、胡麻種子あるいは胡麻粕を必要により破碎した後、任意の溶剤、例えば前述の胡麻油からの抽出において用いられているのと同じ溶剤を使用して常法により抽出することができる。抽出残渣を分離した後、抽出液から蒸発等により溶剤を除去することにより抽出物が得られる。

【0018】本発明の誘導体は、前述の方法等によって調製された胡麻油抽出物、胡麻粕抽出物あるいは胡麻種子抽出物から、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、再結晶、蒸留、液々交流分配クロマトグラフィー等の常法に従って処理することにより目的の化合物を単離することができる。さらに具体的には、逆相カラム（5C18）、溶離液にメタノール/水（60:40）を使って、上記抽出物を高速液体クロマトグラフィーで分取し、溶媒を留去した後、得られた結晶をエタノールで再結晶化することでセサミン、エビセサミン、セサミノール、エビセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクタン、又は2-

(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3,7-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクタン等の本発明の誘導体を得られる。なお、本発明の誘導体や該誘導体を主成分とする抽出物を得る方法及び精製方法は、これらに限られるものではない。

【0019】また本発明の誘導体は、常法に従って合成により得ることもできる。例えば、セサミン、エビセサミンについてはBerozaらの方法[J. Am. Chem. Soc. 78, 1242(1956)]で合成することができる他、ピノレシノール（一般式(I)において $R^1 = R^4 = H$ ,  $R^2 = R^5 = CH_3$ ,  $n = m = 1 = 0$ ）は、Freundenbergらの方法[Chem. Ber., 86, 1157(1953)]によって、シリンガレンノール（一般式(I)において $R^1 = R^4 = H$ ,  $R^2 = R^3 = R^5 = R^6 = CH_3$ ,  $n = 0$ ,  $m = 1 = 1$ ）は、Freundenbergらの方法[Chem. Ber., 88, 16(1955)]によって合成することができる。

【0020】さらに本発明の誘導体又は該誘導体を主成分とする抽出物は、抗酸化剤と組み合わせて使用することができる。抗酸化剤としては、例えばトコフェロール類、フラボン誘導体、フィロズルシン類、コウジ酸、没食子酸誘導体、カテキン類、フキ酸、ゴシポール、ピラジン誘導体、セサモール、グアヤコール、グアヤク脂、p-クマリン酸、ノールジヒドログアヤレチック酸、ステロール類、テルペン類、核酸塩基類、カロチノイド類のような天然抗酸化剤、あるいはブチルヒドロキシアニソール(BHA)、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、モノタアシアリ-ブチルヒドロキノン(TBHQ)、4-ヒドロキシメチル-2,6-ジ-アシアリ-ブチルフェノール(HMBP)に代表されるような合成抗酸化剤を挙げることができる。

【0021】抗酸化剤の中でも特にトコフェロール類が好ましく、トコフェロール類としては例えば、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、 $\epsilon$ -トコフェロール、 $\xi$ -トコフェロール、 $\eta$ -トコフェロール及びトコフェロールエステル（酢酸トコフェロール等）等を挙げることができる。さらに、カロチノイド類では例えば、 $\beta$ -カロチン、カンタキサンチン、アスタキサンチン等を挙げることができる。組み合わせにおいて、本発明の誘導体と抗酸化剤の割合については特に制限はないが、本発明の誘導体1重量部に対して抗酸化剤が0.001重量部以上、1000重量部以下が望ましい。さらに0.01~100重量部の範囲が好ましく、0.029~40重量部の範囲がさらに好ましい。

【0022】本発明の誘導体又は該誘導体を主成分とする抽出物は、副作用が少なくかつ血圧の上昇を有意に抑制するため、本態性又は二次性的高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善に有効である。また、高血圧によって引き起こされる医学的症状としては、左

心室肥大、動脈硬化、細動脈硬化、脳、心臓、腎臓などの虚血性障害（例えば脳卒中、狭心症、心筋梗塞等）や、壮年期又は老年期における脳出血、脳血栓、うつ血性心不全、尿毒症等を挙げることができる。なお本発明において、症状の改善とは、広い意味で使用し、疾患の治療も包含する。

【0023】本発明の誘導体を医薬品として用いる場合、投与形態は、経口投与または非経口投与が都合よく行われるものであればどのような剤形のものであってもよく、例えば注射液、輸液、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、腸溶剤、トローチ、内用液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、外用液剤、湿布剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤、軟膏剤、ローション剤、坐剤等を挙げることができ、これらを症状に応じてそれぞれ単独で、または組み合わせて使用することができる。

【0024】これら各種製剤は、常法に従って目的に応じて主薬に賦形剤、結合剤、防腐剤、安定剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤などの医薬の製剤技術分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。例えば注射剤を調製する場合、非イオン界面活性剤等の医薬品用の可溶化剤を利用することができ、さらに具体的には、本発明の誘導体を80倍容量のPOE（60）硬化ヒマシ油あるいはPOEソルビタンモノオレート等の非イオン界面活性剤に加熱溶解させ、生理食塩水で希釈することで調製することができる。また必要に応じて適宜等張化剤、安定剤、防腐剤、無痛化剤を加えてもよい。

【0025】また外用剤としては基剤としてワセリン、パラフィン、油脂類、ラノリン、マクロゴール等を用い、通常の方法によって軟膏剤、クリーム剤等を調製することができる。またその投与量は、投与の目的や投与対象者の状況（性別、年齢、体重等）により異なるが、通常、成人に対して経口投与の場合、本発明の誘導体の総量として、1日あたり1mg~10g、好ましくは1mg~2g、さらに好ましくは1mg~200mgの範囲で、また非経口投与の場合、本発明の誘導体の総量として、1日あたり0.1mg~1g、好ましくは0.1mg~200mg、さらに好ましくは0.1mg~100mgの範囲で適宜調節して投与することができる。

【0026】また本発明の誘導体は、抗酸化剤、特にトコフェロール類とともに投与することにより、本発明の誘導体のもつ高血圧症又はそれに起因する医学的症状の予防又は改善効果が増強されるため、本発明の誘導体の投与量は、投与の目的や投与対象者の状況（性別、年齢、体重等）により異なるが、通常、成人に対して経口投与の場合、本発明の誘導体の総量として、1日あたり0.1mg~2g、好ましくは0.1mg~500mg、さらに好ましくは0.1mg~100mgの範囲で、また非経口投与の場合、本発明の誘導体の総量として、1日あたり0.01mg~200mg、好ましくは0.01mg~50m

g、さらに好ましくは0.01mg~20mgの範囲で、かつ本発明の誘導体と抗酸化剤との配合比率は、本発明の誘導体1重量部に対して抗酸化剤が0.001~1000重量部、好ましくは0.01~100重量部、さらに好ましくは0.029~40重量部の範囲で、適宜調節して投与することができる。

【0027】本発明の誘導体は、従来の食品中より見出した化合物又はその類縁化合物であるので安全性の面からも優れているのは明らかである。また、7週令のIR C雄性マウスに対し、セサミン2.14g/day/kgを2週間連投（経口投与）したところ、何ら異常な症状は認められなかったことから明らかである。

【0028】本発明の誘導体又は該誘導体を主成分とする抽出物を飲食品として用いる場合、その形態は、上記医薬製剤の形態でもよく、また固形、あるいは液状の食品ないしは嗜好品、例えばパン、めん類、ごはん、菓子類（ビスケット、ケーキ、キャンデー、チョコレート、和菓子）、豆腐およびその加工品などの農産食品、清酒、薬用酒、みりん、食酢、醤油、味噌などの発酵食品、ドレッシング、マヨネーズ、マーガリン、ショートニング、食用油脂などの油脂食品、ヨーグルト、ハム、ベーコン、ソーセージなどの畜産食品、かまぼこ、揚げ天、はんぺんなどの水産食品、果汁飲料、清涼飲料、スポーツ飲料、アルコール飲料、茶などの飲料等の加工形態であってもよい。

【0029】また健康食品、機能性食品として用いる場合は、その形態は、上記医薬製剤や飲食品の形態でもよいが、例えば蛋白質（蛋白質源としてはアミノ酸バランスのとれた栄養価の高い乳蛋白質、大豆蛋白質、卵アルブミン等の蛋白質が最も広く使用されるが、これらの分解物、卵白のオリゴペプチド、大豆加水分解物等の他、アミノ酸単体の混合物も使用される）、糖類、脂肪、微量元素、ビタミン類、乳化剤、香料等が配合された自然流動食、半消化態栄養食および成分栄養食や、ドリンク剤等の加工形態であってもよい。

【0030】本発明の飲食品は、本発明の誘導体を実質的に含有しない食品原料に、本発明の誘導体又は該誘導体を主成分とする抽出物を所要量、加えて、一般の製造法により加工製造することができる。その配合量は剤形、食品の形態性状により異なるが、一般には0.001~50%が好ましいが特に限定されるものではない。また健康食品、機能性食品としての摂取は、高血圧症又はそれに起因する医学的症状に対する予防や改善に用いられ、医師の食事箋に基づく栄養士の管理の下に、病院給食の調理の際に本発明の誘導体を実質的に含有しない任意の食品に、本発明の誘導体又は該誘導体を主成分とする抽出物を加え、その場で調整した機能性食品の形態で患者に与えることもできる。

【0031】本発明において、本発明の誘導体を実質的に含有しない飲食物とは、例えば胡麻等を原料としてい



ない飲食物が挙げられるが、胡麻等を原料とする飲食物であっても、最終形態の飲食品における本発明の誘導体の含有量が極微量であって、その飲食物の1日摂取量あたり、本発明の誘導体の総含有量が0.1mg未満、好ましくは0.8mg以下のもの、あるいはその飲食物の1日摂取量あたり、セサミン、セサミノール、エビセサミン、エビセサミノール、セサモリン、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクタン、2,6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクタン、又は2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3,7-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクタンの含有量の合計が0.1mg未満、好ましくは0.8mg以下のものは、本発明の誘導体を実質的に含有しない飲食物に含まれる。

【0032】本発明の飲食品は、高血圧症又はそれに起因する医学的症状に対する予防改善や健康維持を目的として、目安として1日あたり本発明の誘導体の総量が1mg~10g、好ましくは1mg~2g、さらに好ましくは1mg~200mgの範囲で経口摂取されることが望ましい。さらに本発明の飲食品において、本発明の誘導体又は該誘導体を主成分とする抽出物は、抗酸化剤、特にトコフェロール類とともに摂取することにより、本発明の誘導体のもつ高血圧症又はそれに起因する医学的症状に対する予防改善や健康維持の作用が増強されるため、目安として1日あたり本発明の誘導体の総量が0.1mg~2g、好ましくは0.1mg~500mg、さらに好ましくは0.1mg~100mgの範囲で、かつ本発明の誘導体と抗酸化剤との配合比率は、本発明の誘導体1重量部に対して抗酸化剤が0.001~1000重量部、好ましく\*

表1

	未負荷群	普通食群	セサミン食群
体重(g)	398.20±11.83	302.30±16.44**	307.27±11.34**
心臓重量(mg)	1074.80±40.29	1112.90±55.94	999.82±51.54
左心室重量+中隔重量(mg)	728.40±29.73	816.10±39.66	732.55±39.06
心臓重量/体重(mg/g)	2.70±0.04	3.71±0.15**	3.24±0.08***
(左心室重量+中隔重量)/体重(mg/g)	1.83±0.02	2.72±0.09**	2.37±0.07***

未負荷群に対して\*\*P&lt;0.01

普通食群に対して \*P&lt;0.05, \*\*P&lt;0.01

【0036】さらに、4週間飼育後のラットより心臓を摘出し、心肥大に対する作用を調べた。結果を表1に示す。普通食群においてみられた血圧の上昇並びに心肥大の形成がセサミン投与により有意に抑制された。

\*は0.01~100重量部、さらに好ましくは0.029~40重量部の範囲で、経口摂取されることが望ましい。

【0033】なお本発明の誘導体は実質的に含有しないが、抗酸化剤、特にトコフェロール類を含有している飲食物に、本発明の誘導体又は該誘導体を主成分とする抽出物を添加する場合には、最終形態の飲食品における本発明の誘導体と抗酸化剤の含有比率が、本発明の誘導体1重量部に対して抗酸化剤が0.001~1000重量部、好ましくは0.01~100重量部、さらに好ましくは0.029~40重量部の比率となるよう、本発明の誘導体又は該誘導体を主成分とする抽出物を添加することができる。この際、必要に応じ抗酸化剤をさらに添加することも可能である。次に、実施例により、本発明をさらに具体的に説明する。

【0034】実施例1。SD系雄性ラット(体重200~240g)26匹を3群に分けた。3群の内2群は左腎動脈に銀クリップ(内径0.2mm)を装着し、2K,1C型腎性高血圧モデルを作製し、普通食群(10匹)とセサミン食群(11匹)に分けた。普通食群は普通食(市販タイプNMF、オリエンタル酵母)を与え、セサミン食群は1%本発明のジオキサビシクロ[3.3.0]オクタン誘導体の混合物(セサミン:51.5%、エビセサミン:47.8%、その他のジオキサビシクロ[3.3.0]オクタン誘導体:1.1%)を配合したセサミン食を与えた。残り1群は未負荷群(5匹)として、普通食を与えて飼育した。1週間毎に各群ラットの血圧をtail cuff法を用いて測定した。結果を図1に示す。

【0035】

【表1】

【0037】実施例2。SD系雄性ラット(6週齢)21匹を3群に分けた。3群の内2群は片方の腎臓を摘出し、1週間後よりDOCA(酢酸デオキシコルチコステロン)を皮下投与(15mg/Kg、2回/週)を行い、1

%食塩水を摂取させてDOCA食塩高血圧モデルを作製し、普通食群（7匹）とセサミン食群（8匹）に分けた。

【0038】普通食群およびセサミン食群の飼料は実施例1と同様の飼料を用いた。残り1群は未負荷群（6匹）として、普通食を与えて飼育した。1週間毎に各群\*

\*ラットの血圧をtail cuff法を用いて測定した。結果を図2に示す。さらに、4週間飼育後のラットより心臓を摘出し、心肥大に対する作用を調べた。結果を表2に示す。

【0039】

【表2】

表2

	未負荷群	普通食群	セサミン食群
体重 (g)	421.83±8.42	331.43±12.23**	328.75±13.85**
心臓重量 (mg)	1101.67±31.14	1217.29±29.15	1056.62±60.49*
左心室重量+中隔重量 (mg)	739.67±20.90	932.00±22.07**	779.50±43.23**
心臓重量/体重 (mg/g)	2.61±0.05	3.71±0.18**	3.21±0.10***
(左心室重量+中隔重量)/体重 (mg/g)	1.75±0.03	2.84±0.14**	2.37±0.07***

未負荷群に対して\*\*P<0.01

普通食群に対して \*P<0.05, \*\*P<0.01

【0040】各群より適当数のラットから胸部大動脈及び腸管膜動脈を摘出し血管狭窄に対する作用を調べた。血管狭窄は各群より摘出した胸部大動脈及び腸管膜動脈をホルマリン固定後、パラフィン包埋し、各血管より胸部大動脈は6箇所、腸管膜動脈は3箇所の組織標本（5μm）を作製した。各標本をElastica-Van-Gieson 染色※

20※し、画像解析装置（IBAS II, Carl Zeiss）を用いて、血管壁の厚さ、血管壁面積および血管壁面積/内腔面積比を指標に調べた。結果を表3に示す。

【0041】

【表3】

表3 DOCA-Na高血圧モデルにおけるセサミンの血管狭窄に対する作用

	例数	血管壁の厚さ (μm)	血管壁面積 (mm <sup>2</sup> )	血管壁面積/内腔面積比
<b>胸部大動脈</b>				
未負荷群	4	95±1	0.41±0.01	0.27±0.01
普通食群	3	136±5***	0.63±0.04**	0.35±0.02**
セサミン食群	5	107±4**	0.48±0.03*	0.28±0.01*
<b>腸管膜動脈</b>				
未負荷群	4	56±1	0.12±0.003	0.33±0.02
普通食群	3	89±2***	0.24±0.01***	0.49±0.02**
セサミン食群	5	73±3**	0.16±0.01**	0.42±0.02*

未負荷群に対して \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001

普通食群に対して \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001

【0042】普通食においてみられた血圧の上昇、心肥大の形成並びに血管狭窄がセサミン投与により有意に抑制された。

【0043】実施例3. SD系雄性ラット（体重200～240g）を左腎動脈に銀クリップ（内径0.2mm）を装着し、2K, 1C型腎性高血圧モデルを作製し、1群7匹とし、6群に分けた。ひとつのグループは普通食（市販タイプNMF、オリエンタル酵母）を与え、残り

の5グループは、普通食に、すでに出願している特許（特願昭63-53642）に従って、精製胡麻油より調製したセサミノール（化合物A）、粗精製胡麻油より調製したセサモリン（化合物B）、又胡麻種子のアセトン抽出物より調製した2-（3, 4-メチレンジオキシフェニル）-6-（3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル）-3, 7-ジオキサビシクロ[3.3.0]オクタン（化合物C）、

【0044】2, 6-ビス-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-3, 7-ジオキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン(化合物D)、2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-6-(3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ)-3, 7-ジオキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン(化合物E)を1%配合したそれぞれの飼料で飼育した。4週間後、ラットの血圧をtail cuff法を用いて測定した。普通食群の血圧は $185.4 \pm 7.3$  (mmHg)に上昇し、化合物A, B, C, D及びEを配合した飼料を与えることにより、それぞれ $151.3 \pm 6.6$ ,  $159.7 \pm 7.1$ ,  $163.2 \pm 8.3$ ,  $156.4 \pm 5.4$ 及び $162.0 \pm 5.9$  (mmHg)に改善した。

【0045】実施例4. バター製造工程の撹拌操作(チャーニング)でバターミルクが除かれたバター脂肪100gに、実施例1で使用した本発明の誘導体の混合物を2.4g加えて練圧操作(ワーキング)を行い、均等な組成として、本発明の有効成分を添加してなる高血圧症の予防又は改善作用を有するバターを得た。

【0046】実施例5. 本発明の誘導体0.5gを無水ケイ酸20.5gと混合し、これにトウモロコシデンプン79gを加え、更に混合した。この混合物に10%ハイドロキシプロピルセルロース・エタノール溶液100mlを加え、常法通りねつ和し、押し出し、乾燥して顆粒剤を得た。

実施例6. 本発明の誘導体7gを無水ケイ酸20gと混合し、これに微結晶セルロース10g、ステアリン酸マグネシウム3.0g、乳糖60gを加え混合し、この混合物を単発式打錠機にて打錠して径7mm、重量100mgの錠剤を製造した。

【0047】実施例7. 本発明の誘導体2.5gを非イ\*

表 4

	普通食群	セサミン食群
体 重 (g)	$255 \pm 13$	$252 \pm 4$
血 圧 (mmHg)	$267 \pm 7$	$260 \pm 7$
脳重量 (g)	$2.02 \pm 0.09$	$1.80 \pm 0.08$
脳卒中発生率 (%)	50 (4/8) <sup>1)</sup>	0 (0/8)

<sup>1)</sup> 脳卒中ラット数/全ラット数

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は腎性高血圧モデルラットにおけるセサミン等の血圧降下作用を示すグラフである。

\*オン界面活性剤であるTO-10M(日光ケミカルズ)200gに122℃で加熱溶解し、これに60℃に加温した滅菌生理食塩水4.7975lを加えてよく撹拌し、これを無菌的にバイアルに分配し、密封して注射剤を製造した。

実施例8. ゼラチン100重量部及び食添グリセリン35重量部に水を加え50~60℃で溶解し、粘度2000cpsのゼラチン皮膜を調製した。次に小麦胚芽油95.1%、ビタミンE油2.9%、実施例1で使用した本発明の誘導体の混合物2%を混合し、内容物を調製した。これらを用いて、常法によりカプセル成型及び乾燥を行い、1粒あたり180mgの内容物を含有するソフトカプセルを製造した。該カプセル1粒中には、本発明の誘導体の混合物が3.6mg、 $\alpha$ -トコフェロールが2.34mg含まれていた。

実施例9. 脳卒中易発症性SHR(SHRSP)(雄、8週齢)を1群8匹とし、普通食群とセサミン食群の2群に分けた。普通食群は市販粉末飼料(船橋SP、

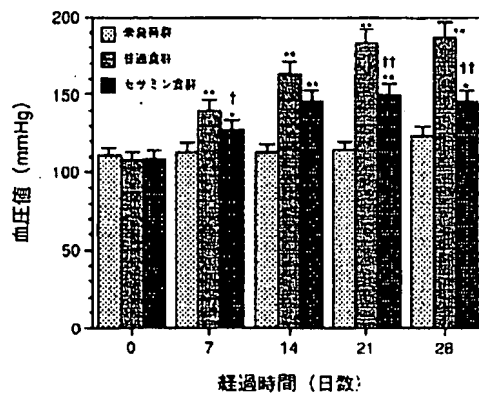
(株)船橋農場)を与え、セサミン食群は0.5%本発明のジオキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン誘導体の混合物(セサミン:51.1%、エビセサミン:47.8%、その他のジオキサビシクロ[3. 3. 0]オクタン誘導体:1.1%)を配合したセサミン食を与えた。8週間飼育し、血圧、体重、脳重量に及ぼす影響、並びに脳軟化巣の発生を調べた。結果を表4に示す。SHRSPの普通食群では脳重量の増加が認められ、半数に脳卒中病変である脳軟化巣が認められたが、セサミン食群では脳重量の増加はなく、脳卒中病変の発生も認められなかった。

【0048】

【表4】

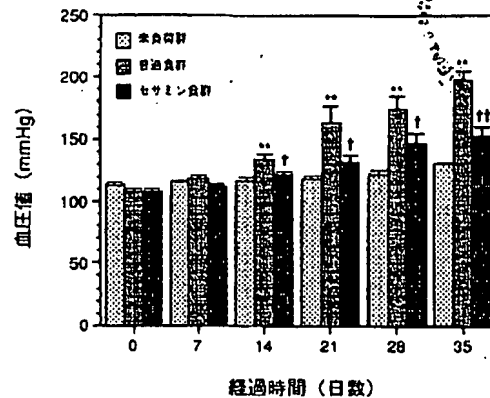
【図2】図2は食塩高血圧モデルラットにおけるセサミン等の血圧降下作用を示すグラフである。

【図1】



未負荷群に対して \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$   
 普通食群に対して † $P < 0.05$ , †† $P < 0.01$

【図2】



未負荷群に対して \*\* $P < 0.01$   
 普通食群に対して † $P < 0.05$ , †† $P < 0.01$

## 【手続補正書】

【提出日】平成8年2月9日

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0037】実施例2. SD系雄性ラット(6週齢)21匹の右腎臓を摘出した。1週間後、ラットを未負荷群とDOCA食塩群に分けた。DOCA食塩群はDOCA(酢酸デオキシコルチコステロン)の皮下投与(15mg/Kg、2回/週)を行い、1%食塩水を摂取させてDOCA食塩高血圧モデルを作製し、普通食群(7匹)とセ

サミン食群(8匹)に分けた。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0038】普通食群およびセサミン食群の飼料は実施例1と同様の飼料を用いた。残りの未負荷群(6匹)は、普通食を与えて飼育した。1週間毎に各群ラットの血圧をtail cuff法を用いて測定した。結果を図2に示す。さらに、4週間飼育後のラットより心臓を摘出し、心肥大に対する作用を調べた。結果を表2に示す。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

### **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**